

表2 Bronchiolitis Obliterans (BO) と BO Organizing Pneumonia (BOOP) 比較²²⁾

	BO	BOOP
頻度	0-48%	< 2%
発症時期	移植後後期 (> 1年)	通常 100 日以内
臨床症状	呼吸困難, 咳, 喘鳴	呼吸困難, 咳, 発熱
XP/CT 所見	正常, 肺気腫, 気管支拡張	斑状陰影, すりガラス状結節状陰影
肺機能	閉塞性 (FEV1 低下)	拘束性 (FVC 低下)
BAL	好中球優位	リンパ球優位
診断	臨床診断	病理組織
治療	ステロイド/免疫抑制剤	ステロイド
予後	反応不良, 致死率高い	反応性良好, 可逆的

FEV1: 一秒率, FVC: 努力性肺活量, BAL: 肺胞洗浄液

近年よりよい予後予測モデルとして Johns Hopkins スコアが開発されたが, これは血小板数, 皮膚病変の程度, progressive 発症の3因子のあるなしでスコア化し, 低リスク, 中間リスク, 高リスクの3群に分類するもので, 予後との良好な相関がみられている¹⁵⁾. 一方 IBMTR (Inter-national Blood and Marrow Transplant Registry) も予後予測スコアを発表しているが, Karnovsky スコア (PS), 慢性下痢, 体重減少, 皮膚病変, 口腔病変を指標にするものである¹⁶⁾.

このような状況の中で NIH (National Institutes of Health) から慢性 GVHD の定義と分類に関してコンセンサス文書が発表された¹⁷⁾. 重症度分類としては, PS, 皮膚, 口腔, 眼, 消化管, 肝, 肺, 関節/筋膜, 生殖器のそれぞれにつき0点から3点までの4段階スコアを行い, 総合的に軽度: 1-2臓器に限定され, 最大スコア1点以下のもの, 中等度: 最大スコアが2点以下のもの (肺のみはスコア1点でも中等度と見なす), 重度: 最大スコアが3点または肺のスコアが2点以上と3段階に分類するものである. 難治性の慢性 GVHD に関しては, mycophenolate mofetil, thalidomide, hydroxychloroquine, sirolimus, extracorporeal photopheresis (ECP), 各種のモノクローナル抗体製剤 (CD20 抗体: rituximab, IL-2 receptor α 阻害剤: daclizumab, TNF α 阻害剤: infliximab) など種々の治療が試みられているが著しい効果は認められないことが多い¹⁴⁾¹⁸⁾.

呼吸器合併症

呼吸器 (肺) 障害は, 造血細胞移植後の晩期合併症として生命予後に関わる重要な合併症である. 一般に, 移植後は一過性に DLco で測定されるガス拡散能が低下するが, 合併症がない限り, 拘束性障害 (努力性肺

活量 FVC 低下) や閉塞性障害 (一秒率 FEV1 低下) などは軽度にとどまると言われている¹⁹⁾²⁰⁾. Seattle の 215 例の解析では閉塞性障害 9%, 拘束性障害 28%, 混合型 3% とされている²⁰⁾. 最近移植後小児の肺障害に関して包括的な総説が発表された²¹⁾²²⁾が, 非感染性の晩期のものであるとして重要なのは Bronchiolitis Obliterans (BO) と Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) であるので, この二疾患を比較して表 2 にまとめた²³⁾. BO は自家移植での報告はまれであり, BO 発症危険因子として確実なのは同種移植であることと progressive 型慢性 GVHD であった. また危険性が高くなるのが De novo/quiescent 慢性 GVHD, 高年齢, 移植前閉塞性肺疾患既往, 移植早期の呼吸器ウイルス感染症であり, 低ガンマグロブリン血症や胃食道逆流なども危険因子となる可能性がある. BO はほとんどの症例で徐々に始まり, 発熱を伴うことはまれで, 臨床症状としては乾性咳嗽 (60~100%), 呼吸困難 (50~70%), 喘鳴・副鼻腔炎などで 20% は無症状である. 理学的には, 肺気腫状・呼吸音減弱・喘鳴・呼気延長などが見られ, 通常ラ音は認めず, 胸部 X 線・CT 写真でも肺気腫状の所見を示すが浸潤影を欠く. 肺機能検査で, FEV1/FVC < 0.7 及び FEV1 < 75% (予測値) の所見が見られ, 感染症が否定され気管支拡張剤の効果乏しいことで, 気管支喘息なども鑑別される. 胸部 X 線・CT 写真で, 通常斑状・結節状陰影を示す BOOP は, ステロイド反応性が良好で多くの症例で可逆的なのに対して, BO は治療反応性も極めて不良であり予後不良とされている.

内分泌合併症

造血細胞移植を受けた患者のほとんどに何らかの内分泌系の問題が生じる²⁴⁾²⁵⁾. その障害の程度は移植前に

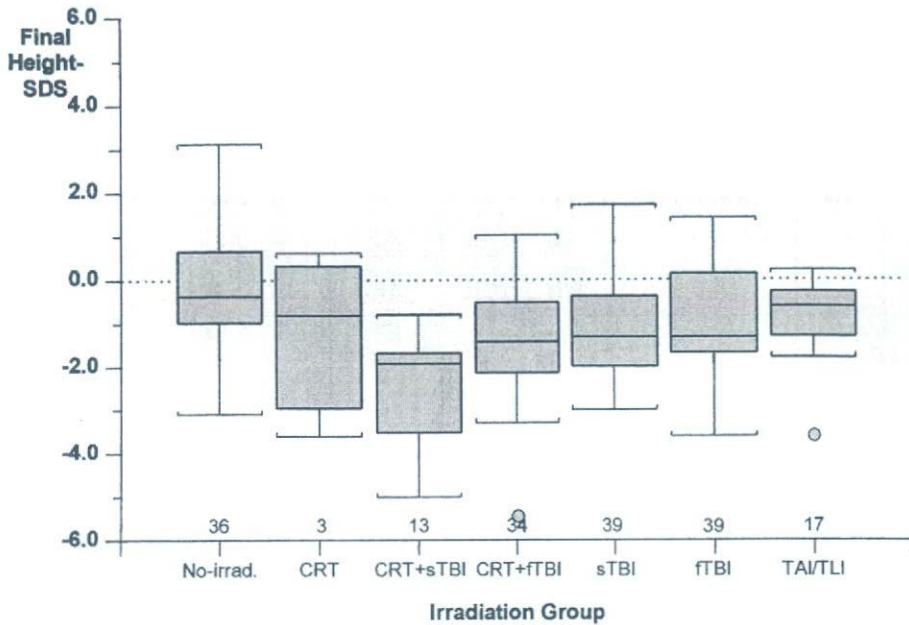


図2 骨髄移植後の成長障害 (EBMT)²⁶⁾

それぞれのグループ上の数字は症例数を示し、ボックス自体は25パーセントイルから75パーセントイルを示しており、ボックスの上下の線は3パーセントイルから97パーセントイルを示した。図中の省略語は SDS : standard deviation score, No-irrad. : no irradiation, CRT : cranial radiation therapy, sTBI : single-dose total body irradiation, fTBI : fractionated total body irradiation, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation

原疾患に対して行われた治療に加えて、前処置として施行される抗がん剤大量療法や TBI が大きく関わる²⁶⁾。そのため成長、生殖、甲状腺、そして糖・脂質代謝にその影響が出やすい²⁴⁾²⁵⁾。

1) 移植後の成長障害

移植を受けた患者の成長に作用する因子は遺伝的な因子、栄養摂取の状況、ホルモンや治療の影響など様々で、視床下部一下垂体への照射による成長ホルモンの分泌不全または分泌異常が最もよく知られているが^{27)~29)}、直接骨の成長が障害される機序も重要である³⁰⁾。

成長ホルモン欠損症の発症率は研究によって異なり、その範囲は20~70%と大きい²⁹⁾³¹⁾。図2に示した EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) のデータでは、成長障害に関して頭蓋照射と TBI による相乗効果が見られ、放射線照射方法によっても影響を受ける²⁷⁾。成長ホルモン補充の効果に関しては一定せず、放射線によって生じた成長の遅れはホルモン補充によって好転するということが知られているものの²⁹⁾³¹⁾、その catch-up growth は不十分とするものが多く、骨の成長自体が障害されている可能性がある³¹⁾。分割全身照射後は、座高の減少が著しく、それはホルモン補充によっても改善しないことが最近報告された³²⁾。

2) 甲状腺機能障害

甲状腺機能障害に関しては単回 TBI の場合、甲状腺機能低下症の発症率は最高70%となり、これに対して分割照射の場合では15%~20%と言われている³³⁾³⁴⁾。代償性甲状腺機能低下症の発症時期の中央値は移植後12か月で、おそらく一過性であろうと思われる。石黒らは9歳未満で移植した症例では代償性甲状腺機能低下が有意に多く、移植児年齢がリスク因子であると報告している³⁵⁾。TBI を含まない前処置を受けた患者でも、10~15%には代償性甲状腺機能低下症が認められるという報告がある³⁶⁾が病因は解明されていない。甲状腺ホルモン補充は比較的容易であり、機能低下の疑われる症例では、積極的に補充を考慮する必要がある。

3) 糖尿病とメタボリックシンドローム

移植により、耐糖能障害や2型糖尿病発症リスクが高まる可能性があり、リスク因子として肥満、糖尿病家族歴、運動不足、食生活、成長ホルモンの使用、そして人種などが挙げられる³⁷⁾。Bakerらの研究では1,089名の患者を対象に糖尿病・高血圧などの調査を行ったところ、同胞に比べて糖尿病は3.65倍、高血圧は2.06倍発症リスクが高いという結果であった³⁸⁾。Seattleグループで748名の患者を対象に2型糖尿病に関する調査を行ったところ、フォローアップ期間の中央値は11年で34名にその発症が認められ、白血病の

表3 前処置別の造血細胞移植後性腺機能回復・妊娠

性別	年齢	前処置	症例数	性腺機能回復	妊娠
女性	思春期以降	Cy	103	56 (54%)	25
		BuCy	73	1 (1.4%)	0
		TBI-10Gy	50	16 (32%)	2
		TBI-12Gy	270	26 (9.6%)	4
		TBI > 14Gy	203	11 (5.4%)	1
男性	思春期以降	Cy	109	67 (61%)	25
		BuCy	46	8 (17.4%)	3
		TBI-10Gy	71	14 (19.7%)	3
		TBI-12Gy	226	37 (16.4%)	2
		TBI > 14Gy	166	30 (18.1%)	1
性別	年齢	前処置	症例数	2次性徴の回復	妊娠
女児	12歳以下	Cy	29	26 (90%)	不明
		BuCy	8	4 (50%)	
		TBI-10Gy	21	7 (33%)	
		TBI > 12Gy	70	39 (56%)	
男児	12歳以下 精巣照射なし	Cy	27	24 (89%)	不明
		BuCy	9	4 (45%)	
		TBI-10Gy	25	5 (20%)	
		TBI > 12Gy	66	32 (48%)	

(Sanders JEの講演から-シアトルグループの最新データSandersの許可を得て引用)

長期生存者の9%がこの2型糖尿病を発症し、特にCMLの患者が最も高い発症リスクを示した³⁹⁾。2型糖尿病よりも発症率が低い1型糖尿病に関しても、一般母集団の3倍の発症率を示し、患者のほとんどが過度の肥満ではないにもかかわらず比較的早い時期の発症がみられた。

移植後の高インスリン血症と高トリグリセリド血症もよく知られており⁴⁰⁾、今後は脂質代謝異常やメタボリック症候群など生活習慣病に関する注意深い経過観察が重要となると思われるが、この点に関しては杉田らの総説¹¹⁾を参照されたい。

不妊・性腺機能障害

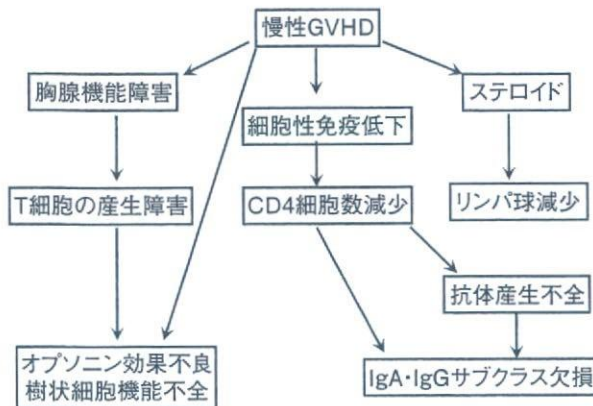
Socieらのまとめ³⁴⁾によると、移植症例約18,000人で移植後に妊娠可能だったのは、女性で1~2%、男性パートナーでも0.5~1.8%であり、移植後の不妊率は98~99%にも及び、再不妊で5%~10%が妊娠可能なとは対照的である。また性腺機能の回復率では、再不妊では半分以上の人は回復するのに対し、busulfan大量療法やTBIを使用する悪性腫瘍では女性で1~30%、男性で16~20%しか回復せず、BEAMなどの前

処置だと性腺機能の回復はほとんどみられなかった。

小児のみを対象にしたデータはまだ少ないが⁴²⁾⁴³⁾、Seattleグループの最新データでは、表3に示したように前処置による差が見られており、busulfan大量療法やTBIを使用した場合の性腺回復率は成人よりやや高い傾向であった。また移植を行う時期の問題として、女性では思春期後移植例との比較で、卵巣機能の回復は思春期前移植例の方が良いようではあるが、約半数では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を発症し、エストロゲン補充療法を必要としている。思春期における発育・発達と規則的な月経周期を得るためには、産婦人科の協力でKaufmann療法を行う必要が出てくる。男性に関しては、石黒らが精巣の遮蔽により精巣容量と性腺機能を保護できる可能性があると報告しているが、妊孕性の保持は困難なようである⁴⁴⁾。

今後移植成績が向上するにつれて、TBIやbusulfan使用前に妊孕性温存の選択肢に関する説明や話し合いが重要となり、思春期以降の男子であるならば精子保存も期待できる手段となる⁴⁵⁾が、卵巣組織あるいは卵子の保存に関してはまだ実験段階である⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

骨髄非破壊的前処置で期待される効果として、小児では急性期の前処置による合併症の軽減よりも晚期合

図3 移植後の免疫不全機序³⁾

併症の軽減に対する期待が大きく、内分泌系特に性腺機能温存が可能かどうかに関して今後長期フォローアップの結果が注目される⁴⁸⁾。

二次性免疫不全と予防接種

1) 造血細胞移植後の免疫不全⁴⁹⁾(図3³⁾)

同種移植⁵⁰⁾と自家移植⁵¹⁾では免疫再構築が大きく異なり、CD34陽性細胞の純化やT細胞除去などの細胞処理法によっても大きく影響される。例外はNK細胞であり、移植細胞にかかわらず、NK細胞の回復は一般に移植後2、3か月でみられ、2年間は高い活性を示す⁵²⁾。好中球機能も比較的早期に回復するが、慢性GVHDや抗体産生能などの影響を受ける。それに対してT細胞の回復は、移植細胞の種類、細胞処理法、ドナー源、患児の年齢等の影響を受け、B細胞と比較するとT細胞の回復にはもっと長時間を要する⁵³⁾。慢性GVHDの発症がなければ、免疫の再構築は一般には約2年で完了すると言われている。図3に示したように、胸腺機能障害も加わり慢性GVHDは免疫の再構築を阻害するが、その原因はGVHDの治療に使用される免疫抑制剤やステロイド剤だけでなく、GVHDそのものを引き起こすT細胞機能異常も関わっている。GVHD発症がなければ、マイトジェン反応はIgGとIgMの産生と共に通常数か月で正常に戻るが、IgAの回復はもう少し時間がかかる。免疫回復の遅れはカリニ肺炎、水痘、サイトメガロウイルス、EBウイルス、アデノウイルス⁵⁴⁾などの日和見感染症の引き金になる恐れがある。

2) 移植後の再予防接種(表4)

移植患者では、移植前に受けていたワクチン接種による抗体が消失しており、慢性GVHDを発症した場合、ウイルスだけでなく肺炎球菌やインフルエンザ桿菌による感染症発症リスクも高まる⁵⁵⁾。それゆえ移植を受けた患者へのワクチンの再接種は不可欠であ

る^{56)~58)}。最近ワクチン接種計画のガイドラインがEBMT等から報告されているので表4にまとめた⁵⁹⁾。一般に慢性GVHDの発症がない場合、移植後4~12か月から不活化ワクチンを開始することが可能だが、生ワクチンは移植後2年以降に接種ができると言われている。ただしBCGやポリオ、水痘などの生ワクチンはEBMTでは禁忌とされている。本邦では、東海大学や大阪大学から移植後の症例に対する生ワクチン接種の試みが報告されており、麻疹ワクチン以外に症例数は少ないが水痘ワクチンも安全に接種可能とされている。米国でも一部(11%)の施設では投与を計画されており、絶対禁忌ではないようである。

その他臓器障害—心臓・消化器・眼・歯牙・骨・皮膚・脱毛

心機能に関しては、移植前のanthracycline系薬剤に加えて、前処置として施行される大量cyclophosphamideとTBIの影響が無視できないため長期のフォローが必要である⁶⁰⁾。しかし主に慢性GVHDの結果として、消化管、肝、皮膚、眼、歯牙などに晩期合併症を残すことがある。

消化管では、食道狭窄や胃・食道逆流により食欲不振、嘔気・嘔吐や腹痛などが見られ、ひどくなると体重増加不良や体重減少をきたす⁶¹⁾。移植後15年での乾燥性角結膜炎症候群の発症率は約20%で、涙量の減少、結膜炎、角膜の欠損、角膜潰瘍などを発症する。また慢性GVHDは口腔や唾液腺を損傷し、唾液の分泌が著しく阻害され、口腔の衛生を保てなくなるために、齲歯の発症リスクが高まる。単回TBIを行った場合、白内障が認められる患者は最大で70~80%に達するが、分割TBIであれば、約20%の発症率にまで下がるというわれ、非照射レジメンでは白内障の合併は少ないとするものが多い⁶⁾。

最近移植後注目されているのは骨密度への影響である⁶²⁾。移植時の年齢(10歳以上)、運動不足、不十分な栄養摂取、移植後に使用する免疫抑制剤とステロイド、移植後の性腺機能低下症などが、骨密度に影響を及ぼす因子となる。最近の研究では、同種移植を行った患者の全身および大腿骨頸部での骨塩量が移植後24か月で最低となったが、大腿骨頸部ではそれ以降も骨密度の減少が持続した⁶³⁾。Seattleグループは移植後の骨塩量減少に対して、bisphosphonate製剤を投与することにより有意の骨塩量増加が得られたと報告している⁶⁴⁾。またこれに関連して、移植後4~10%で大腿骨頸部壊死がおこるとい報告もあり⁶⁵⁾。骨壊死による歩行障害はQOLに大きく影響を与えるため注意が必要である⁶⁶⁾。

表4 移植後の再予防接種の推奨⁵⁵⁾

病原体	種類	データ	推奨	エビデンスレベル*	接種可能時期	ドナーへの適応
<細菌>						
肺炎球菌	7価 23価	有	○	BII CII	7価：移植後12ヶ月後 (23価)：不明	無 有
インフルエンザB		有	○	BII	移植後6ヶ月後	有
髄膜炎菌		有 無	○	CII CIII	移植後6ヶ月～12か月 リスクのある患者だけ	不明
BCG	生	無	×	EII	禁忌	不明
DPT (破傷風)	トキソイド	有	○	BII	移植後6ヶ月～12か月	有
(ジフテリア)	トキソイド	有	○	BII		可能性
(百日咳)	トキソイド	有	○	CIII		不明
<ウイルス>移植後6ヶ月～12か月						
インフルエンザ	不活化	有	○	AII	移植後4ヶ月～6か月	不明
不活化ポリオ	不活化	有	○	BII	移植後6ヶ月～12か月	不明
B型肝炎	不活化 遺伝子組換	有	○	BII	移植後6ヶ月～12か月	有
A型肝炎	不活化	有	△	CIII	移植後6ヶ月～12か月	不明
麻疹	生	有	△	BII	移植後24か月以降	不明
風疹	生	有	△	BIII	移植後24か月以降	不明
ムンプス	生	有	△	CIII	移植後24か月以降	不明
水痘	生	限定	△	CIII	移植前または24か月以降	不明
Yellow Fever	生	限定	△	CIII	移植後24か月以降	不明

*エビデンスレベルの定義：A 強力に推奨される，B 一般的に推奨される，C オプション，D 一般的に推奨されない，E 全く推奨されない，I 少なくとも1つ以上の計画的なランダム化試験で実証，II 非ランダム化試験，コホート研究または症例対照研究で実証，III 記述研究または専門委員会や専門家の意見

慢性GVHDに伴う皮膚病変は、主に四肢に出現する扁平苔癬様の皮疹が特徴的で、表皮の萎縮、皮膚の硬化、潰瘍形成を伴い強皮症様になる¹⁸⁾。またTBIと頭蓋照射を併用した群で、慢性GVHDを生じた症例では、高度の脱毛が高率に認められると報告されている⁶⁷⁾が、Bakerらは、busulfan群でも少数ではあるが移植後に永久脱毛が見られたと報告している⁶⁸⁾。

二次がん

移植を行った患児の二次がん発症リスクは高まり、そのリスク因子としては大量化学療法と放射線による移植前処置、そして前処置より以前の原疾患に対する治療(放射線照射、etoposide、アルキル化剤、anthracycline)などが挙げられる^{69)~71)}。二次性の白血病と骨髄異形成症候群は、自家移植で多く報告されており、同種移植例や小児では少ないのが特徴である⁷²⁾。小児移植例3,182例を対象にした大規模研究⁶⁹⁾では、25例の固形腫瘍と20例のpost-transplant lymphoprolif-

erative disorders (PTLD) が認められた。移植後15年の固形腫瘍発症率は11%と推定されており、移植時の年齢が5歳以下の場合にそのリスクが最も高いと報告している。固形腫瘍の発症には慢性GVHDと放射線治療が関わっており⁷³⁾、最も多い発症部位は、肝臓、口腔、甲状腺、そして子宮頸部で、皮膚の扁平上皮がんと口腔がんは慢性GVHD患者にその発症率が高くなっている⁷⁴⁾。PTLDのリスク因子としては、慢性GVHD、HLA不一致移植、T細胞除去、ATGの使用があげられている。

心理社会的な問題と生活の質 (QOL)

移植後に再発やGVHDなどの問題が一段落すると、復学や元の社会生活に戻ることに関連して、心理社会的な問題が生じてくる可能性がある⁷⁵⁾⁷⁶⁾。また思春期以降になると、性的な問題、就職・結婚、対人関係などの問題も大きい。この点に関して小児がんの移植症例に関する報告はほとんどない⁷⁷⁾。成人移植例におい

表5 移植後の長期フォローの推奨スクリーニングと予防 (EBMT-CIBMT-ASBMT⁸⁰)

臓器と晩期合併症	リスク因子	スクリーニングと予防
免疫系 →易感染性	ドナーソース HLA 不一致度 T細胞除去 GVHD	慢性 GVHD で免疫抑制剤投与中は、カリニ予防 (6ヶ月間) が必要であり、抗生剤や抗真菌剤の予防投与や CMV のモニタリングの継続を推奨するものもある。歯科処置時は細菌性心内膜炎予防処置に準じる。不活化ワクチンは、ガイドラインに従い移植後1年で開始するが、ステロイドを使用している場合などはその限りではない。
歯科口腔 →乾燥症候群 →齲歯	GVHD 放射線照射	移植後6ヶ月～12ヶ月で、齲歯や唾液分泌の評価、歯の衛生教育とフッ素処置に関して歯科受診が必要である (特に頭頸部に放射線照射を受けた者と慢性 GVHD 症例)。頭頸部・口腔内の悪性腫瘍の発生について年1回は検診が必要である。その後の歯科検診は、少なくとも年1回は行う。
肝 →GVHD →ウイルス肝炎 →鉄過剰	輸血総量	移植後1年間は3～6ヶ月後毎に肝機能検査 (T.Bil, Al-P, ALT, AST) を行い、2年目以降は患者の状況に応じて年1回以上行う。B型またはC型肝炎の場合、PCR法によるウイルス量モニターを行い、専門家に相談する。赤血球輸血を継続する場合やC型肝炎がある場合は、その後も肝機能、血清フェリチンのモニタリングが必要で、肝生検も考慮する。
筋・筋膜 →ミオパチー →筋炎・筋膜炎	ステロイド GVHD	ステロイド治療中は、月1回ステロイドミオパチーに注意する。筋肉痛や関節痛を認める場合は、筋炎の可能性を評価し、理学療法をすすめ ADL の基本を維持する。関節可動域や筋力を維持して、機能低下を予防する。
呼吸器 →間質性肺炎 →BO →慢性閉塞	前処置、照射 感染症罹患 GVHD	全症例で、移植後半年、1年、その後は年1回、呼吸器の臨床的な評価 (症状、理学所見) を行う。禁煙を推奨し、同種移植後1年で、肺機能とX線評価を行う。その後は臨床症状次第で年に1回繰り返す。理学所見や肺機能異常が認められた場合あるいは以前X線上の異常があった場合には、胸部X線検査の適応がある。
内分泌 →甲状腺機能低下 →副腎不全 →性腺障害 →成長障害	頭頸部照射 TBI ステロイド 前処置 幼少時	全症例で、年1回 (相当する臨床症状がみられた場合はその都度) 甲状腺機能の評価 (TSH, T3, F-T4) を行う。女性では、年1回は性腺機能の評価を行い、思春期には6～12ヶ月毎に評価し、思春期発来後は内分泌専門医により評価する。男性の性腺の評価は、何らかの症状 (リビドーの低下、勃起不全) がある場合に、FSH, LH, testosterone を評価する。ストレス時にはステロイド補充を考慮する。毎年成長曲線をモニターして、成長不全がみられる場合は甲状腺機能と成長ホルモンの評価。
眼 →白内障 →乾燥性角膜炎 →微小血管性網膜炎	TBI ステロイド GVHD CyA, 照射	全症例で、移植後半年、1年、その後年1回は眼に関する臨床的評価 (特に乾燥症候群に注意しながら) を推奨する。慢性 GVHD を有する症例では Schirmer 試験が推奨される。その後の眼科フォローは、臨床症状・異常所見・慢性 GVHD の有無などで症例毎に決める。白内障と乾燥症候群に注意し、問題があれば眼科を受診する。
骨 →骨塩量減少 →大腿骨頭壊死	ステロイド TBI 運動不足 性腺障害	成人女性とステロイドや免疫抑制剤を長期に使用している症例では、移植後1年で骨塩量を測定する。治療は、ビタミン D, カルシウム補充、運動、ビスフォスホネートなどがあり、骨塩量低下症例では、性腺ホルモンや甲状腺ホルモン機能を考慮する。骨壊死のルーチンなスクリーニングは推奨されない。
二次がん →固形腫瘍 →血液がん →PTLD	化学療法、照射 免疫不全 慢性 GVHD, EBV	乳房や皮膚の自己検診を奨励する。高リスクとなる行動 (喫煙、紫外線暴露) を避けるように健康維持に努める。二次がんのスクリーニングは毎年行い、臨床症状の確認をすべきである。二次がんに対する臨床検査やスクリーニングは健康全般の項の推奨を守った後に行う。放射線照射例では、40歳以前にマンモグラフィによる乳がんスクリーニングを推奨する人もいる。
神経 →白質脳症 →晩期感染症 →末梢性神経炎	頭蓋照射、髄注 Flu, GVHD 抗癌剤	全症例で、移植後1年目に神経学的な機能障害の有無を、臨床症状・理学所見で評価する (特に免疫抑制剤の長期使用例、TBI や頭蓋照射、髄注療法を受けた症例)。何らかの臨床症状や異常所見を有する症例では、精査 (X線撮影、神経伝導速度、筋電図、神経精神医学的検査など) が必要。
腎・泌尿器 →腎症 →膀胱機能障害	TBI, 白金製剤 Adeno, CMV, Cy	血圧は受診毎にチェックし、高血圧があれば精査し、積極的に治療する (詳細は健康全般の項を参照)。年1回は腎機能の最低限の検査 (尿蛋白, BUN, creatinine) を推奨する。腎不全が進行/遷延する場合は腎生検。
心血管 →冠動脈疾患 →脳血管疾患	性腺障害	全症例で、健康維持の章に書かれた心血管系のリスクの評価を行い、適切なライフスタイルの改善を推奨する。重篤な血栓症を起こした症例では、過凝固を示す疾患 (Protein C・Protein S・AT-III欠損症, Factor V Leiden, プロトロンビン遺伝子変異, 抗リン脂質抗体, ホモシスチン血症など) のスクリーニングを行う。

QOL/心理 →抑うつ →不安 →倦怠感 →性的問題	精神疾患歴 性腺障害	心理的な症状の出現に細心の注意を払う。問題がある全ての症例で、回復期を通じて（または移植後半年、1年、その後は年1回）、臨床心理の専門家によるカウンセリングを含む臨床的な評価が推奨される。成人では、最低移植後半年と1年の時点で性的な問題について尋ねる。配偶者や介護者の心理的な適応度や家族機能について、定期的に質問する。
健康全般		高血圧：2年毎血圧，140/90mmHgで治療を考慮する。 高脂血症：男35歳，女45歳以上，T.Chol > 200mg/dl，HDL < 40mg/dl 大腸癌：50歳以上でスクリーニング，便潜血，S状結腸鏡，大腸造影。 糖尿病：高血圧/高脂血症/45歳以上でスクリーニング，空腹時血糖，(> 126mg/dl)，随時血糖 (> 140mg/dl)，HbA1c (> + 2SD) 抑うつ：気分や無快感について質問，6-12ヶ月毎にスクリーニング STD：25歳以上でクラミジアスクリーニング，STD予防が重要 前立腺癌：PSAや肛門指診のスクリーニングの意義は不明 乳がん：40歳以上で1-2年毎にマンモグラフィー，照射例では若年で開始 子宮癌：21歳以上（性活動期）になったら1-3年ごとに細胞診 骨粗鬆症：教育が必要（詳細は骨の項を参照） 民間療法：移植後の使用薬剤と相互作用がある場合があるので，主治医の許可を得てから使用する。 食事：バランスのとれたバラエティのある食事，禁煙，運動：毎日20～30分間の運動，体重管理：適切な体重を維持，飲酒：週2日以内，適度な量にとどめる 薬物：不法な薬物使用を避ける，事故防止：シートベルトの着用，2輪車のヘルメット着用，スポーツ時の適切な安全対策，紫外線防御：いつも遮光保護を行い，過剰な日光暴露を避ける。特に免疫抑制剤使用中は重要である。

PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD), Flu: フルダラビン, STD: sexually transmitted disease, PSA: prostate-specific antigen, BO: Bronchiolitis Obliterans, CyA: cyclosporine A, GVHD: graft versus. Host disease, Cy: cyclophosphamide, TBI: total body irradiation

て、移植後にうつ傾向を示すのは10～20%と報告されているが⁷⁸⁾、移植の心理社会的な影響は必ずしもネガティブなものだけ⁷⁹⁾ではなく、生命の危険を乗り越えることで、自分自身や家族についても積極的に人生を再考できる場合も少なくないようである⁸⁰⁾⁸¹⁾。

IBMTRやEBMTの調査では、移植後長期生存者の85～93%のPSはKarnofsky scoreで90%以上と良好と言われており⁸²⁾⁸³⁾、小児でもほぼ同様である⁸⁴⁾。しかし成人ではフルタイムの仕事に復帰するには移植後3～5年を必要とするというデータもあり⁸⁵⁾、小児でも同胞に比べると、移植を受けた症例では心身ともに問題を有する率が高く、学業面で特殊教育を必要とする率が高く、婚姻率も低い傾向が見られた⁷⁷⁾。

移植前処置には神経毒性を伴う大量の薬剤 (busulfan, thiotepa, melphalan等) と時にTBIが含まれるため、神経学的な後遺症が心配される⁸⁶⁾。白血病や脳腫瘍の治療での頭蓋照射が及ぼす神経認知的な影響に関する研究は進んでいるが、TBI総線量ははるかに低線量 (10～14Gy) ではあるものの、分割1回線量が大きくなれば放射線の生物学的影響も大きくなり、照射時の年齢が3歳以下ではリスクが高く、認知能力と学業成績の低下の可能性がある⁸⁷⁾。化学療法だけの前処置の場合には認知力の低下は軽度で⁸⁸⁾、神経芽腫の治療によってもたらされる難聴が、言語性IQに重大な影響を及ぼす可能性があるものの、有害な認知機能障害

はほとんど報告されていない⁸⁹⁾。

長期フォローアップ

2006年に欧米の主な移植グループ (EBMT/Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)/the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT))から移植後の長期フォローのスクリーニングと予防に関する推奨ガイドラインが発表された⁹⁰⁾。表5に主な推奨項目を要約して示したが、小児にも適応可能な内容であると思われる。今後の長期フォローの参考になると思われる。今後は長期フォローアップ体制の整備と移植後早期の積極的な晩期合併症スクリーニングと健康教育の普及が進むことが期待される。

本研究は、平成17・18・19年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」、平成18～20年度厚生労働省がん助成金「小児がん克服者のQOLと予後の把握及びその追跡システムの確立に関する研究」および平成19・20年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」の補助を受けた。

文 献

- 1) 石田也寸志. 長期フォローアップ—退院後の長期フォローの必要性と身体的晩期障害. 別所文雄, 杉本 徹, 横森欣司編. 小児がんの診断と治療. 東京: 診断と治療社, 2007: 133—142.
- 2) 石田也寸志. 小児脳腫瘍の晩期障害. 日本小児科学会雑誌 2004; 108: 368—379.
- 3) Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373—3385.
- 4) Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002; 118: 3—22.
- 5) Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II. *Br J Haematol* 2002; 118: 23—43.
- 6) Flowers M, Deeg H. Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. In: Blume K, Forman S, Appelbaum F, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd Ed. Malden: Blackwell Publishing, 2004: 944—961.
- 7) Skinner R, Leiper A. Bone marrow transplantation. In: Wallace H, Green D, eds. *Late Effects of Childhood Cancer*. 1st ed. London: Arnold, 2004: 304—319.
- 8) Bunin N, DiDomenico C, DGuzikowski V. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Schwartz C, Hobbie W, Constine L, et al, eds. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 2005: 271—282.
- 9) Socie G, Klingebiel T, Schwarze C. Late complications of HSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2004 revised ed. Genoa: Forum Service Editore, 2004: 175—195.
- 10) 名古屋BMTグループ. 晩期障害. 小寺良尚, 齋藤英彦編. 造血細胞移植マニュアル第3版. 東京: 日本医学館, 2004: 419—435.
- 11) 杉田憲一, 有坂 治. 小児リンパ性白血病治療後の晩期障害, とくに幹細胞移植後の生活習慣病. 日本小児血液学会雑誌 2007; 21: 13—18.
- 12) Ferry C, Gemayel G, Rocha V, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 219—224.
- 13) Jacobson D, Vogelsang G, Schultz K. Chronic Graft-versus-Host Disease in Children. In: Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York: Informa Healthcare USA, 2006: 85—110.
- 14) Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007; 138: 131—145.
- 15) Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102: 802—809.
- 16) Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406—414.
- 17) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945—956.
- 18) Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 435—454.
- 19) Marras TK, Chan CK, Lipton JH, et al. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 509—517.
- 20) Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, et al. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 594—606.
- 21) Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 117—126.
- 22) Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long-term complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 225—233.
- 23) Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749—759.
- 24) Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (Suppl 5): 39—50.
- 25) Chemaitilly W, Boulad F, Sklar C. Endocrine complications of childhood hematopoietic stem-cell transplantation. In: Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York: Informa Healthcare USA, 2006: 287—398.
- 26) Flandin I, Hartmann O, Michon J, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1424—1431.
- 27) Cohen A, Rovelli A, Bakker B, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 1999; 93: 4109—4115.
- 28) Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, et al. Final adult height of patients who received he-

- matopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 2005 ; 105 : 1348—1354.
- 29) Huma Z, Boulad F, Black P, et al. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1995 ; 86 : 819—824.
 - 30) Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, et al. Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J* 2001 ; 48 : 133—138.
 - 31) Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 785—792.
 - 32) Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, et al. Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 40 : 29—35.
 - 33) Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, et al. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 ; 128 : 508—512.
 - 34) Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 15 : 71—76.
 - 35) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5981—5986.
 - 36) Toubert ME, Socie G, Gluckman E, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 453—457.
 - 37) Traggiai C, Stanhope R, Nussey S, et al. Diabetes mellitus after bone marrow transplantation during childhood. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 40 : 128—129.
 - 38) Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation : a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007 ; 109 : 1765—1772.
 - 39) Hoffmeister PA, Storer BE, Sanders JE. Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 ; 26 : 81—90.
 - 40) Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000 ; 356 : 993—997.
 - 41) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation : a retrospective survey. *Lancet* 2001 ; 358 : 271—276.
 - 42) Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, et al. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 210—216.
 - 43) Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996 ; 87 : 3045—3052.
 - 44) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 483—490.
 - 45) 石川博通, 兼子 智. 精子形成機能障害対策—精子凍結保存について. *血液・腫瘍科* 2007 ; 54 : 319—323.
 - 46) Lee HJ, Selesniemi K, Niikura Y, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3198—3204.
 - 47) 末岡 浩. 卵巣機能と合併症. *血液・腫瘍科* 2007 ; 54 : 324—329.
 - 48) Subramaniam DS, Fowler DH, Pavletic SZ. Chronic graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning. *Leukemia* 2007 ; 21 : 853—859.
 - 49) Small T. Immune reconstitution in pediatric patients following hematopoietic stem-cell transplantation. In : Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York : Informa Healthcare USA, 2006 : 271—285.
 - 50) Foot AB, Potter MN, Donaldson C, et al. Immune reconstitution after BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 11 : 7—13.
 - 51) Kamani N, Kattamis A, Carroll A, et al. Immune reconstitution after autologous purged bone marrow transplantation in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 ; 22 : 13—19.
 - 52) Inoue H, Yasuda Y, Hattori K, et al. The kinetics of immune reconstitution after cord blood transplantation and selected CD34+ stem cell transplantation in children : comparison with bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003 ; 77 : 399—407.
 - 53) de Vries E, van Tol MJ, van den Bergh RL, et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 267—275.
 - 54) Leen AM, Bollard CM, Myers GD, et al. Adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 243—251.
 - 55) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation : a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 444—450.
 - 56) Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 23 : 637—646.

- 57) Molrine DC. Recommendations for immunizations in stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003 ; 7 (Suppl 3) : 76—85.
- 58) 加藤剛二. 造血細胞移植後の予防接種. *血液・腫瘍科* 2007 ; 54 : 286—293.
- 59) Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients : recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005 ; 35 : 737—746.
- 60) Uderzo C, Pillon M, Corti P, et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 667—675.
- 61) Williams M. Gastrointestinal manifestations of graft-versus-host disease : diagnosis and management. *AACN Clin Issues* 1999 ; 10 : 500—506.
- 62) Mattano LA Jr. Strategic approaches to osteoporosis in transplantation. *Pediatr Transplant* 2004 ; 8 (Suppl 5) : 51—55.
- 63) Schulte CM, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation : a long-term follow-up. *Blood* 2004 ; 103 : 3635—3643.
- 64) Carpenter PA, Hoffmeister P, Chesnut CH 3rd, et al. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density in children with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 683—690.
- 65) Tauchmanova L, De Rosa G, Serio B, et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation : a single center experience and a review. *Cancer* 2003 ; 97 : 2453—2461.
- 66) Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, et al. Bone mineral density and osteonecrosis in survivors of childhood allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 435—441.
- 67) Vowels M, Chan LL, Giri N, et al. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 12 : 347—350.
- 68) Baker BW, Wilson CL, Davis AL, et al. Busulphan/cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transplant* 1991 ; 7 : 43—47.
- 69) Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 348—357.
- 70) Kolb HJ, Socie G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 738—744.
- 71) Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults : incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1352—1358.
- 72) Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996 ; 87 : 3633—3639.
- 73) Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 464—471.
- 74) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 897—904.
- 75) Molassiotis A. Psychosocial transitions in the long-term survivors of bone marrow transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997 ; 6 : 100—107.
- 76) Andrykowski MA, Cordova MJ, Hann DM, et al. Patients' psychosocial concerns following stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 24 : 1121—1129.
- 77) Ness KK, Bhatia S, Baker KS, et al. Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation : the bone marrow transplant survivor study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 ; 159 : 706—713.
- 78) Prieto JM, Atala J, Blanch J, et al. Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6063—6071.
- 79) Molassiotis A, Morris PJ. Suicide and suicidal ideation after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 19 : 87—90.
- 80) Fromm K, Andrykowski MA, Hunt J. Positive and negative psychosocial sequelae of bone marrow transplantation : implications for quality of life assessment. *J Behav Med* 1996 ; 19 : 221—240.
- 81) Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 599—608.
- 82) Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 184—192.
- 83) Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 14—21.
- 84) Badell I, Igual L, Gomez P, et al. Quality of life in young adults having received a BMT during

- childhood : a GETMON study. Grupo Espanol de Trasplante de Medula Osea en el Nino. Bone Marrow Transplant 1998 ; 21(Suppl 2) : S68—S71.
- 85) Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *Jama* 2004 ; 291 : 2335—2343.
- 86) Christie D, Battin M, Leiper AD, et al. Neuropsychological and neurological outcome after relapse of lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994 ; 70 : 275—280.
- 87) Phipps S, Dunavant M, Srivastava DK, et al. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1004—1011.
- 88) Kupst MJ, Penati B, Debban B, et al. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients : a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 30 : 609—617.
- 89) Notteghem P, Soler C, Dellatolas G, et al. Neuropsychological outcome in long-term survivors of a childhood extracranial solid tumor who have undergone autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 31 : 599—606.
- 90) Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation : joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2006 ; 37 : 249—261.

Late Effects of Stem Cell Transplantation Performed for Childhood Cancer

Yasushi Ishida

Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine
(St. Luke's International Hospital)

By reviewing relevant English literature, I evaluated the major late effects of stem cell transplantation (SCT) performed for childhood cancer. The late effects were attributed to 2 major causes : conditioning treatment and chronic graft-versus-host disease (GVHD). Lung toxicity was found to be a common cause of morbidity and mortality after SCT. Many children developed endocrinological dysfunctions including growth hormone and thyroid hormone deficiencies. Infertility was observed in 98—99% of patients with SCT, because gonadal damage frequently occurs after conventional SCT for cancer. Secondary immunodeficiency was found to be persistent in all children with SCT ; therefore, post-transplantation reimmunization is indispensable (this recommendation has been presented). The cumulative probability of secondary solid tumors was estimated to be 11% at 15 years after SCT.

These results confirm the requirement of long-term follow-up of children with SCT. I have also explained the screening and preventive practices for long-term survivors after SCT that were recommended by the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation.

小児がん経験者の長期フォローアップ

石田 也寸志

聖路加国際病院小児科

Long-Term Follow-Up for Childhood Cancer Survivors

Yasushi ISHIDA

Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital

Abstract The literature review of cumulative survival and cause-specific mortality revealed that the mortality of childhood cancer survivors has been significantly high even after 5 years have passed (the standardized mortality ratio was 4-17). The 5-year survivors of childhood cancer have also a high rate (60-70%) of chronic burden of disease from various late effects. The cumulative incidence of second malignant neoplasms was 3.5-4.7% at 25 years and the standardized incidence ratio was 3.6-6.38. These results confirm the requirement of life-long follow-up of children with cancer. I introduced the models of long-term care for childhood cancer survivors (advantages and disadvantages of various types), and explained the follow-up programs which were proposed in the United States of America, the United Kingdom, Germany, Italy and so on. Lastly I discussed the issues about long-term follow-up for childhood cancer in Japan.

要 旨 累積生存率と原因別の死亡解析を文献レビューした結果、診断後5年が経過した後でも小児がん経験者の死亡率は統計学的に有意に高く、標準化死亡比は4~17であった。また5年以上生存した小児がん経験者の多く(60~70%)は、種々の晩期合併症による後遺症を抱えていた。二次がんの累積発症率は、診断後25年で3.5~4.7%とされており、標準化発生比は3.6~6.38であった。以上の結果から、小児がん経験者においては一生にわたるフォローが必要と考えられる。小児がん経験者の長期フォローアップのモデルに関して、それぞれの長所と短所を紹介した。アメリカ合衆国、イギリス、ドイツ、イタリアなどで施行・提唱されている長期フォローアッププログラムを解説し、最後に本邦における問題点について述べた。

Key words: long-term follow-up, childhood cancer survivors, late effects, mortality, secondary cancer

I. はじめに

小児期に発症するがんの治療成績の進歩は顕著で、最近の5年寛解生存率は70~80%に及び、本邦にも数万人以上の小児がんの長期生存者(以下小児がん経験者)が存在し、成人期を迎えた小児がん克服者の数は若年成人の400~1,000人に1人にあたるといわれている¹²⁾。

小児がんは身体的・精神的に成長途上に発病するため、成人のがんとは違い、疾患のみの影響だけではなく治療

の影響を強く受けることが予想される。また治療終了後にも40~50年にわたる長期の生命予後が期待され、復学や社会復帰と就労に加えて、結婚および出産などを含めた数多くのイベントを迎えるため、自立支援を含めた長期経過観察の重要性が高まっている。長期フォローアップ(以下FU)に関しては欧米に比べて本邦では整備された体制がないために、治療終了後は各施設医師個人の努力に依存しているのが現状であり、残念ながら本邦では晩期合併症の実態すらも十分に把握されていない。

本邦の小児がん治療が欧米のグループスタディを参考にしながら進歩してきたことを考えると、人種差があるとはいえ、欧米の実態に近いものではないかと予想される。小児がん経験者の治療終了後の問題に関しては、以前に本誌の総説で前田が身体的晩期合併症と Quality of life (QOL) の問題³⁾、小澤が Post traumatic stress の問題⁴⁾

2008年3月4日受理

別刷請求先: 〒104-8560 東京都中央区明石町9-1
聖路加国際病院小児科 石田也寸志

Reprint requests to Yasushi Ishida, Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, 9-1, Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, 104-8560 Japan

を取り上げているので、本稿では重複を避けて小児がん経験者の長期生命予後、晩期合併症の頻度と二次がんの問題を取り上げ、小児がんの長期FUに対する欧米各国の取り組みの現状について紹介し、本邦の問題点に関して考察する。

II. 小児がんの長期生存率 (Table 1, Fig. 1, 2)

これまでに診断後5年以上生存した小児がん経験者の長期生命予後に関しては多くの報告があり、そのおもなものを Table 1 にまとめた^{5,12)}。発表年やフォローアップ期間などにより多少数字にはばらつきはあるものの、共通しているのは長期生存の割合は86~92%であり、死亡症例は10%前後で、標準化死亡比(標準化死亡比=実死亡数/期待死亡数×100)は8~17と、同年齢コントロールに比較すると約10倍であること、死亡原因の第1位は原発がんの再発であり、約60~70%を占めること、二次がんによる死亡は観察期間が長くなるに従い増加するが、7~20%であり、心合併症を含めた二次がん以外の晩期合併症によると考えられる死亡の割合は4~15%であることなどである。

その中の代表として、北米のCCSS (Childhood Cancer Survivor Study) の同年齢のアメリカ人男女(コントロール群)と比較した生存曲線を Fig. 1 に示した^{7,11)}。小児がん経験者の生存率は30年後には約80%に低下すると予想される結果であり、年間死亡は1,000患者・年あたり8.4で、診断後20年以上たってからもコントロール群と差が広がり続けている。全体では女性の生存率がやや高いが、年齢構成により調整した死亡率である標準化死亡比では、小児がん女性が13.2(95% CI: 12.5~14.0)と、男性の6.6(95% CI=6.3~7.0)に比べて約2倍高かった。また治療内容としては手術・放射線照射・化学療法の集学的治療を行った症例の標準化死亡比が10.1(95% CI=9.5~10.8)と高値であった^{7,11)}。

Fig. 2 にその死亡原因別の経時的な累積を示したが、原病の再発が全体死亡原因の中では58%ともっとも多いものの、再発自体は約15年後からはプラトーに近くなるのに対し、15年以後に死亡原因として問題になってくるのは心合併症(死亡原因全体の7.0%)、呼吸器合併症(同1.8%)、二次がん(同14.8%)、その他(同16.7%)などのいわゆる晩期合併症で、とくに悪性度の高い二次がんが多くを占めている^{7,11)}。それぞれの標準化死亡比は、二次がんが12.8、心疾患が5.7、呼吸器疾患が7.6という結果であった。これに関連して、Castellinoらは長期生命予後に対する人種差を調査しているが、晩期累積死亡率、二次がんの累積罹患率などについては

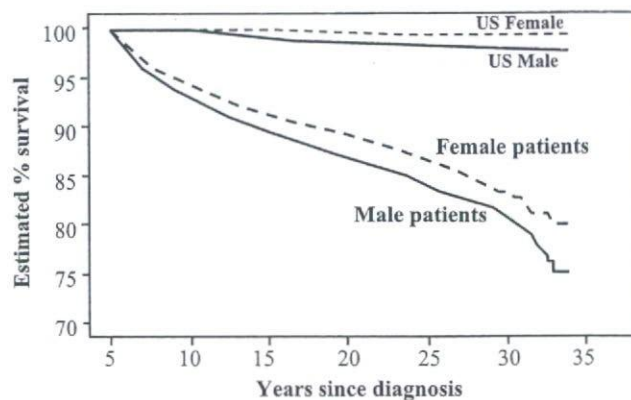


Fig. 1 Cumulative survival of 5-year childhood cancer survivors (sex-specified)

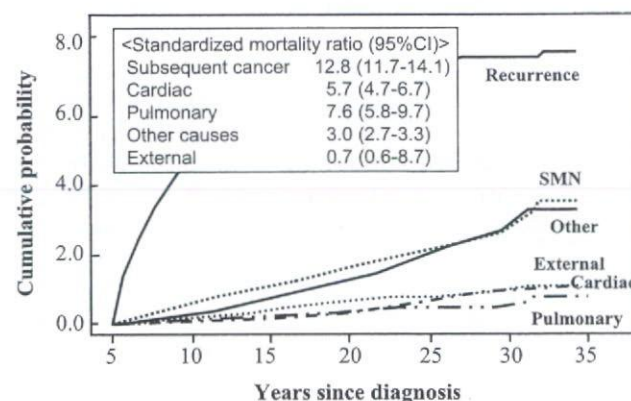


Fig. 2 Cumulative cause-specific mortality of 5-year childhood cancer survivors

大きな差がなかったと報告している^{7,11)}。また最近 Lawlessらは、15年以上生存した小児がん経験者565人のその後の死亡原因を調査しているが、それによると死亡原因の第1位は二次がんが39%(15/38)を占め、原病の再発(8/38=21%)を上回る結果であった¹³⁾。

2007年のアメリカ臨床癌学会で、CCSSからWasilewski-Maskerによって小児がん経験者の再発率に関するデータが報告された。それによると、5年以上生存していた12,948人の小児がん経験者のコホートにおいて、5~28.9年(中央値7.9年)の経過観察で670人(5.2%)に再発がみられた。20年の統計学的累積再発率(95% CI)は、白血病4.9%(4.3~5.6)、脳腫瘍10.8%(9.4~12.5)、悪性リンパ腫4.0%(3.3~4.8)、ウィルムス腫瘍0.9%(0.5~1.7)、神経芽腫2.4%(1.6~3.6)、ユーイング肉腫13.2%(10.1~17.3)、軟部腫瘍4.8%(3.9~5.9)であった。多変量解析による晩期再発の危険因子は、原疾患としてはユーイング肉腫(HR=2.3)と脳腫瘍(HR=2.7)、10歳以上の発症(HR=1.4)、化学療法(HR=1.5)と放射線治療(HR=1.4)であった。

Table 1 Comparison of data for 5-year survivors of childhood and adolescent cancer⁵⁻¹²⁾

Leading author (published year)	Robertson ³⁾ (1994)	Hudson ⁶⁾ (1997)	Mertens ⁷⁾ (2001)	Mollet ⁸⁾ (2001)	Cardous-Ubbink ⁹⁾ (2004)	Dama ¹⁰⁾ (2006)	Mertens ¹¹⁾ (2007)	MacArthur ¹²⁾ (2007)
Country	Britain	USA	USA (CCSS)	Nordic	Netherlands	Italy	USA (CCSS)	Canada
Type of study	Population	Hospital	Hospital	Population	Hospital	Population	Hospital	Population
Period of diagnosis	1971-85	1962-83	1970-86	1960-89	1966-96	1967-99	1970-86	1970-95
Age (y) at diagnosis	0-14	0-19	0-20	0-19	0-18	0-14	0-20	0-19
Last follow-up	1990/12/31	1993/12	1996/12/31	1995/12/31	1998/1	2004/6/30	2002/12/31	2000/12/31
No. of the survivors	9,080	2,053	20,227	13,711	1,378	1,698	20,690	2,354
Alive	8,287 (91.3%)	1,795 (87.4%)	18,197 (90.0%)	12,289 (89.6%)	1,258 (91.3%)	1,554 (91.5%)	17,867 (86.40%)	2,173 (92.3%)
Dead	793	258	2,030	1,422	120	144	2,823	181
Causes of death (%)								
Primary cancer	72.9	61.5	67.4	68.6	74.2	62.2	57	69.1
Second cancer	6.6	20.2	12.7	7.0	15.8	12.5	15	7.7
Cardiovascular	—	3.1	4.5	—	2.5	1.4	7	—
Other causes	15.3	7.0	4.1	11.3	1.7	8.3	6	12.2
Non-cancer related (accidents)	2.5	8.1	11.3	11.7	5.8	15.4	15	—
Unknown	(1.3)	(7.4)	(5.1)	—	(3.3)	(5.6)	—	11.0
Standardized mortality ratio (95% CI)	4.0 (3.0-5.0)	15.0 (12-19)	10.8 (10.3-11.3)	10.8 (10.3-11.5)	17.0 (14.3-20.6)	9.3 (7.8-10.9)	8.2 (7.9-8.5)	9.1 (7.8-10.5)

また再発症例の 51.6%の症例は最終観察日までに死亡していた¹⁴⁾。

III. 小児がんの晩期合併症の頻度

1. 北米 CCSS の報告 (Fig. 3)

Oeffinger らは、身体的な晩期合併症の程度を、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver.3.0) に従って、グレード 1:軽度, グレード 2:中等度, グレード 3:重度, グレード 4:致命的, グレード 5:死亡, と 5 段階に分けて分析した¹⁵⁾。

身体的な晩期合併症のうち、少なくとも 1 つの軽度以上の障害 (グレード 1~5) は 62.3%, 重度の障害 (グレード 3~5) は 27.5%の小児がん経験者でみられ、2 つ以上複数の晩期合併症は 37.6%でみられた。身体的晩期合併症の 30 年の累積発症率は、軽度以上の障害で 73.4%, 重度の障害では 42.4%にも達した (Fig. 3A)。この点から、治療終了後数年あるいは 5 年たった時点で晩期合併症がない場合であっても、長期フォローは必須であることが裏付けられた。グレード 3~5 の障害については、曲線の傾きはなだらかなではあるものの、20~30 年たってから初めて出現することもあり、やはり長期フォローアップの重要性を示している¹⁵⁾。

原疾患別にみると、Fig. 3B に示したような 3 つのパターンがある。第 1 のパターンは、白血病のように診断後 5 年の時点で晩期合併症は 20~30%で比較的なだらかなカーブを描くタイプで、ウィルムス腫瘍や神経芽腫がそれに当たる。第 2 のタイプは、脳腫瘍のように診断

5 年後に既に 60%近い症例がなんらかの晩期合併症を有しており、常に第 1 のタイプより晩期合併症率が高く持続するもので、脳腫瘍以外に骨腫瘍がこのタイプにあたる。3 番目のタイプは、ホジキンリンパ腫のように診断後 5 年の時点で晩期合併症が約 40%であり、第 1 のタイプと第 2 のタイプの中間に属するもので、軟部組織腫瘍や非ホジキンリンパ腫がこのタイプに近い¹⁵⁾。

2. オランダからの報告 (Fig. 4)

Geenen らは、オランダ Emma 小児病院で 1962 年から 1996 年の間に治療を受け、5 年以上生存していた小児がん経験者 1,362 人を対象に、2004 年の時点で晩期合併症の評価を行った¹⁶⁾。対象症例は CCSS の報告よりかなり少ないが、CCSS が小児がん経験者本人のアンケート調査結果をもとに解析しているのに対して、本研究の最大の特徴は、すべて医療機関で評価を行っている点である。フォロー期間の中央値は 17 年 (評価時の年齢は 24.4 歳) で、フォローアップ完遂率は 94.3%であった。その結果、75%の経験者が、1 つ以上の合併症をもっており、24.6%は 5 種類以上の合併症を抱えていた。また 40%が重度か致命的な合併症を有していた。治療法別の分析では、放射線治療で 55%, 化学療法で 15%, 手術では 25%が重度か致命的な合併症を有していた。以上の結果では、CCSS よりもやや晩期合併症率が高くなっているが、著者らは CCSS では評価できなかった心理社会的な問題 (全体の頻度は 7.9%) を含んでいるためであろうと推察している。Fig. 4 に示したように重度の合併症は、骨腫瘍と脳腫瘍で高く、治療法としては放射線治療を行って

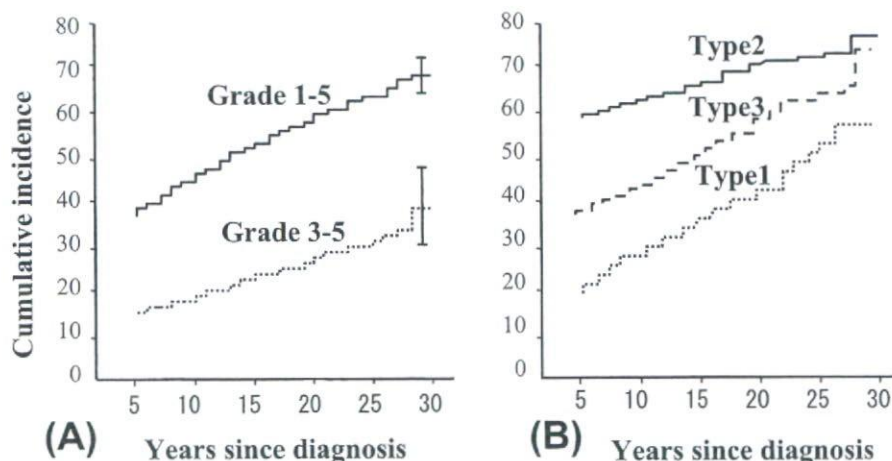


Fig. 3 Cumulative incidence of chronic health conditions among 5-year childhood cancer survivors¹⁵⁾

The severity of subsequent health conditions was scored according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver.3.0) as either mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening or disabling (grade 4) or fatal (grade 5). (A) All cancers. (B) The pattern of cumulative incidence according to the original cancer. Type 1: leukemia, Wilms' tumor and neuroblastoma, Type 2: brain tumor and bone tumor, Type 3: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and soft-tissue sarcoma.

いるものにとくに高い傾向がみられた¹⁶⁾。

以上の2つの研究は、方法がまったく異なるにもかかわらずほとんど同様の結果を示しており、少なくとも1990年代までに治療を受けた小児がん経験者では約2/3以上の症例になんらかの晩期合併症を認めることが予想されるため、小児がん経験者の長期フォローアップの重要性が再確認された¹⁷⁾。

IV. 二次がん (Fig. 5)

小児がん経験者の治療後20年間の二次がん累積リス

クは3~10%で、これは一般集団に推定される値よりも3~20倍高くなっている¹⁸⁾。小児がんが成人のがんと比べ二次がんのリスクが高くなる理由としては、遺伝的な要因があるものが一部存在すること (Li-Fraumeni 症候群など)、発育盛りの時期に発病・治療をすること、治療終了後の生命予後が長いこと、長い潜伏期の後に明らかになる治療の影響が出やすいことなどが考えられる。Fig. 5 に示した網膜芽腫を除外した CCSS の研究では、非黒色腫皮膚がんを除く二次がんの累積発症率は20年で3.2%、25年で4.7%であり、30年以降は統計学的に

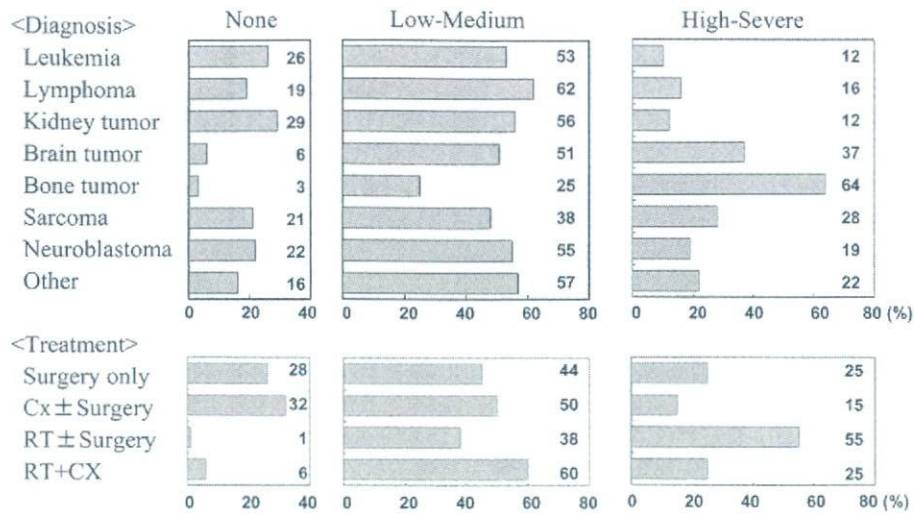


Fig. 4 Distribution of adverse events burden scores among 5-year survivors of childhood cancer¹⁶⁾
 (A) Primary childhood cancer: High and severe adverse events were common among the patients with brain tumor or bone tumor. (B) Treatment category: High and severe adverse events were common among the patients receiving radiotherapy.

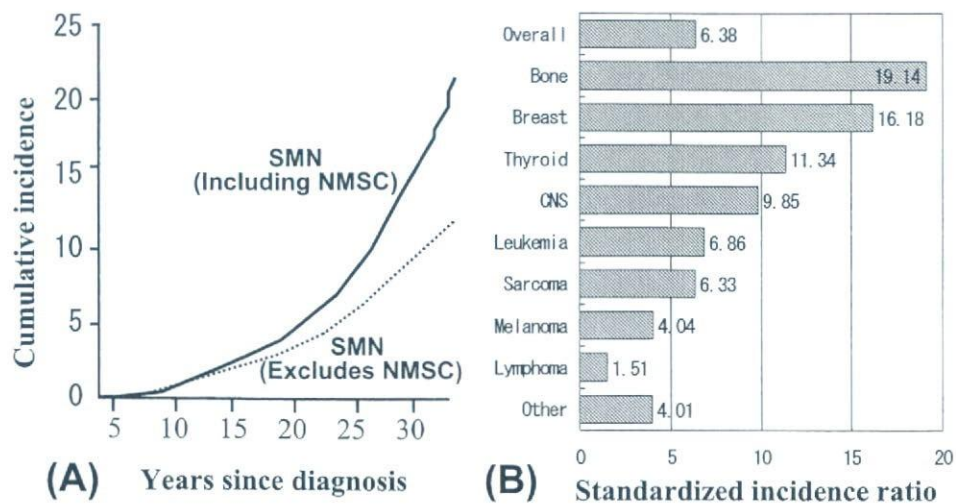


Fig. 5 Cumulative incidence of second malignant neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study cohort (5-year survivors of childhood cancer)²⁰⁾
 (A) All second neoplasms with or without NMSC (nonmelanoma skin cancer). (B) Standardized Incidence Ratios according to subsequent cancers.

は約 10%の人に二次がんがみられる可能性が示された^{19,20)}。全体の二次がん危険率の標準化発生比 (SIR) は全体では 6.38 であり、中でも骨腫瘍 (SIR=19.1)、乳がん (SIR=16.2)、甲状腺がん (SIR=11.3) の SIR は 10 以上と非常に高い^{19,20)}。一方、イギリス²¹⁾ や北欧²²⁾ の Population-based コホート研究でも、それぞれ SIR は 6.2 と 3.6、25 年累積発症率は 4.2% と 3.5% と、ほぼ同様の結果がみられている²³⁾。

二次がん発症までの中央値は白血病や脳腫瘍では 10 年以内と比較的短い、乳がんや甲状腺がん、悪性リンパ腫では 10 年以上であり、その後の追跡調査でも二次がんは増加を続けており、生涯リスクは依然として不明である。それに関連して、最近 CCSS から統計学的に二次がんの発症数を予測する手法が報告されており、今後の検証結果が注目される^{24,25)}。

治療に関連した二次がん発症のリスク因子としては、放射線療法が固形腫瘍と白血病の両者の発症と関連し、アルキル化剤、白金製剤²⁶⁾、トポイソメラーゼ II 阻害剤^{27,28)} は、白血病の発症と関連している。放射線曝露を補正した多変量解析においては、女性であること、より年少での小児がん発症、ホジキンリンパ腫^{29,30)} または軟部組織肉腫の診断、およびアルキル化剤への曝露が独立因子として抽出された¹⁹⁾。とくにホジキンリンパ腫の二次がんの統計学的累積頻度はきわめて高く、30 年後には約 40%にも及ぶ結果であった^{20,29,30)}。原疾患が急性白血病の場合、二次がん発症リスクは他の小児がんより低く、リンパ性 (ALL) と骨髄性 (AML) の差はみられなかった²⁰⁾。脳腫瘍³¹⁾・軟部腫瘍も同様だが、ユーイング肉腫では骨肉腫に比べてやや高い傾向がみられ、この原因としては、ユーイング肉腫が放射線感受性がんであるために、照射症例が多くなることが関係していると考えられた^{20,32)}。

今後二次がんの病因解明が進むと考えられるが、環境曝露、食事の影響、ウイルスへの曝露、薬物代謝および DNA 修復酵素をコードする遺伝子における多型の研究を含めた遺伝子研究^{33,34)} により、遺伝子型-環境相互作用および個体間罹病性に関して、価値ある情報が提供されることが期待される。

V. 長期フォローアッププログラム (Fig. 6, 7)

1. アメリカ (Fig. 6A~D)

Aziz らは、24 のプログラムを分析して、理想的な小児がん経験者の長期ケアモデルを提案している³⁵⁾。プログラムのリーダーとしては、小児血液腫瘍医が最適であるが、小児がんの晩期合併症を熟知したプライマリケア

医か内科医もその候補となる。コーディネーターとして、常勤の看護プラクティショナー、ソーシャルワーカー、心理学者 (臨床心理士) が必要で、特殊な問題に関して

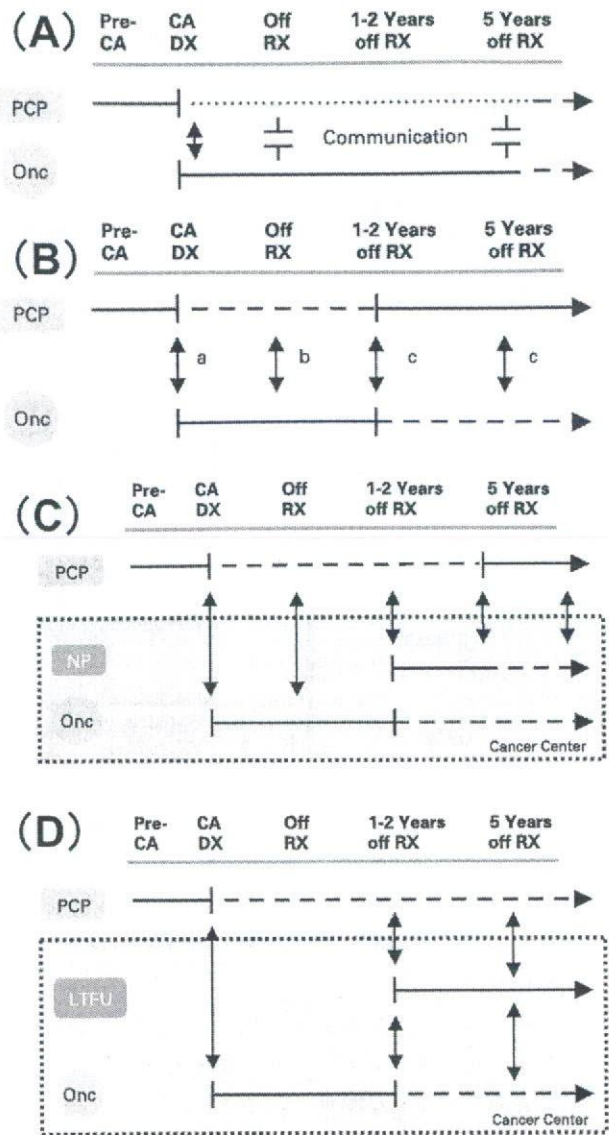


Fig. 6 Models for cancer survivors³⁵⁾

(A) Current practice. (B) Community-based shared practice. a: cancer diagnosis, stage and planned therapy, b: survivorship care plan (summary of cancer and cancer therapy, a list of potential late effects, up-to-date recommendations for monitoring for recurrence and late effects, contact information, c: continued update with changes in surveillance recommendations and new information regarding potential late effects. (C) Academically based survivor program models: Nurse practitioner-led shared care. (D) Academically based survivor program models: Multidisciplinary long-term follow-up program. CA: cancer, Dx: diagnosis, Off Rx: completion of cancer therapy, PCP: primary care physician, Onc: oncologist, NP: nurse practitioner, LTFU: long-term follow-up program.

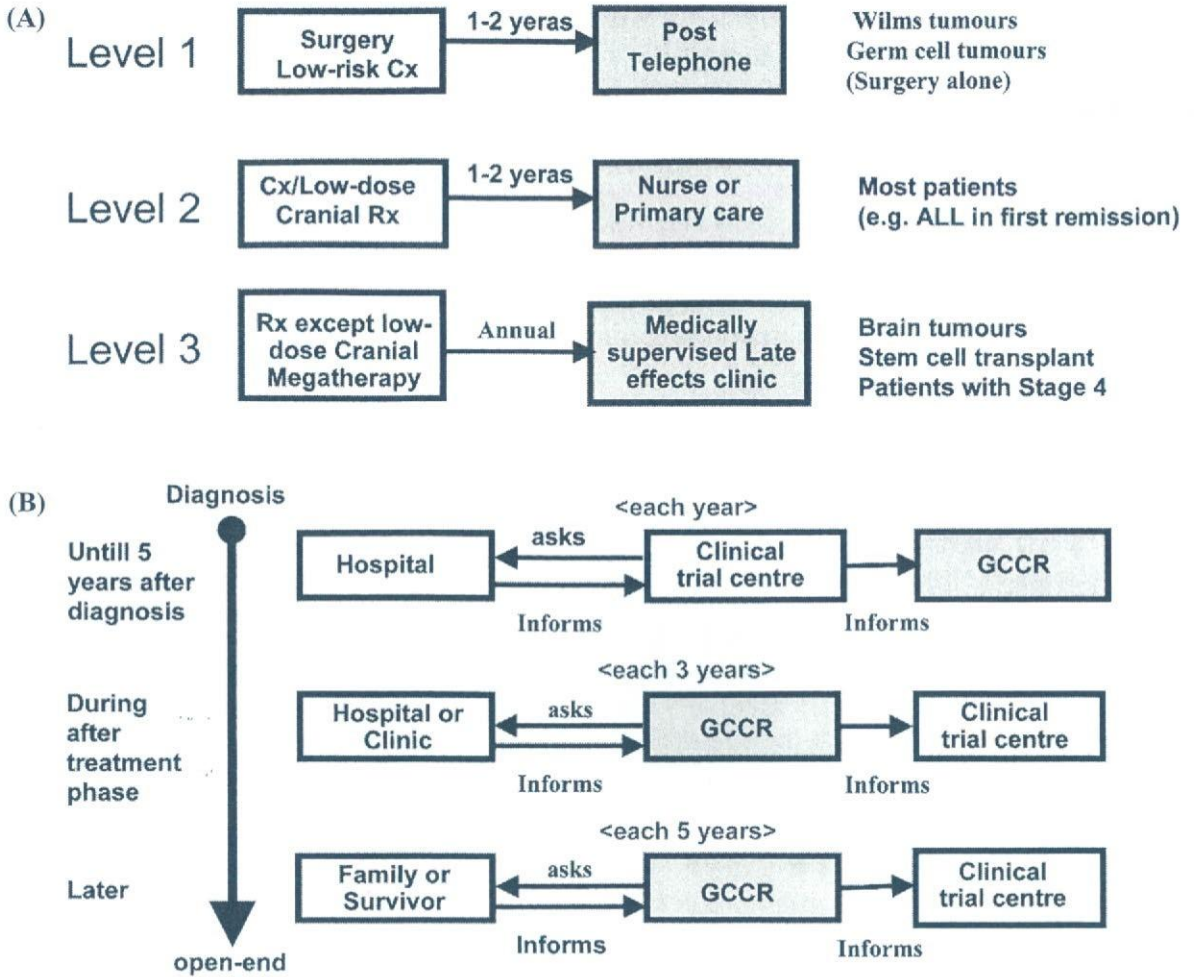


Fig. 7 Follow-up programs for childhood cancer survivors

(A) Proposed follow-up levels in the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG).

(B) Follow-up systems in the German Childhood Cancer Registry (GCCR).

は専門家のネットワークが不可欠である。治療終了2～5年の間は、再発のサーベイと晩期合併症のスクリーニング開始、長期的な問題に関する小児がん経験者と家族の教育を行う。5年目以降は晩期合併症のスクリーニングに焦点をおき、健康増進や合併症のリスク減少に関する教育の比重を増やす。最低年1回の受診が必要だが、合併症のリスク次第では受診回数を増やす。小児期は小児病院か治療を受けたがんセンター（大学病院）の長期FU外来で、若年成人期以降は、小児長期FU外来か、若年成人のプログラムまたはコミュニケーションを継続したうえで地域の内科医によるフォローに移行する、というものである。

最近 Oeffinger らは、成人のがんサバイバーのフォローアップケアについてのモデルを示した (Fig. 6)³⁶⁾。Fig. 6A は、米国における現在の標準的なプログラムであり、がんが診断されたら、専門病院で腫瘍医が診療を行い、

診断時の返事を除いて専門腫瘍医とプライマリケア医との情報交換はほとんど行われぬ。それに対して、Fig. 6B は、地域密着型の共有プログラムであり、がんが診断された後も、治療は専門病院で腫瘍医が担当するが、地域プライマリケア医との情報交換を適宜行い、治療終了後1～2年でプライマリケア医がフォローの中心となり、必要時に腫瘍医にコンサルトを行うというものである。

それに対して、学術的な基盤をもつプログラムも提唱されている。Fig. 6C は看護プラクティショナー主導のもので、治療中から腫瘍医は看護プラクティショナーを介して、プライマリケア医と情報交換を行い、治療終了後1～2年以降は看護プラクティショナーが主体となってフォローし、治療終了5年以降はプライマリケア医を主体にフォローするもの、Fig. 6D は治療終了後1～2年からは包括的な長期フォローアップ外来主導でフォローを行うというものである。

小児がん経験者では、これに加えて成人医療への移行の問題が重なる³⁷⁾ ために、医療担当者の交代を考慮する必要があり、より複雑になる。この点はフォローアップ中の検査や受診費用の保険問題にも絡んで、米国でも大きな問題のようである³⁸⁾。

2. イギリス (Fig. 7A)

イギリスでは、Fig. 7A に示したように晩期合併症のリスク別に3つのレベルに分けてフォローアップが考えられている^{39,40)}。レベル1は、手術もしくは軽微な化学療法を行った症例（ウィルムス腫瘍や胚細胞腫瘍の1・2期、ランゲルハンス細胞組織腫瘍単一臓器型など）で、レベル2は多剤併用化学療法、または24 Gy未滿の頭蓋照射を受けた症例、レベル3は24 Gy未滿の頭蓋照射以外の放射線治療を受けた症例（ALLなど多くの小児がん症例）、または大量化学療法を受けた症例（脳腫瘍や造血幹細胞移植症例、病期4の進行症例など）である。レベル1は問題がなければ1~2年に1度の郵便または電話でのフォロー、レベル2は問題がなければ1~2年に1度の看護師またはプライマリケア医によるフォロー、レベル3では最低年に1回、晩期合併症の専門クリニックでフォローするというものである^{39,40)}。

3. ドイツ (Fig. 7B)

ドイツでは、マインツに本部を置くGCCR (German Childhood Cancer Registry) という小児がん登録センターが1980年以來の小児がん症例の登録を行っている^{41,42)}。2005年までに37,168人の登録があり、ドイツ全体の95%以上を網羅していると考えられる。このGCCRはFig. 7Bに示したように、臨床研究と密接な関係を持ち運営されている。診断後5年までは臨床研究センターを介して情報を得ているが、治療終了後長期フォローアップ時期になると、GCCRが病院またはクリニックと直接フォローアップ情報をやりとりし、若年成人期以降は家族または小児がん経験者自身と情報交換をしていくという形でのフォローが考えられている⁴²⁾。

4. イタリア (Fig. 8)

イタリアではPPOA (Person Prevention Oriented Approach) というコンピュータシステムが構築されつつある⁴³⁾。これは、原疾患と治療内容によって晩期合併症リスクを判定し、自動的にフォローアップ計画を作成するというものであり、現在試作が進んでいる。Fig. 8に示したように原疾患と医療内容によるリスク臓器を定義し、安全で効果的なコストベネフィットのあるフォロー計画をコンピュータによって自動作成した後、いくつかのルールと担当医の判断によりフォロー計画の改訂をするというものである。

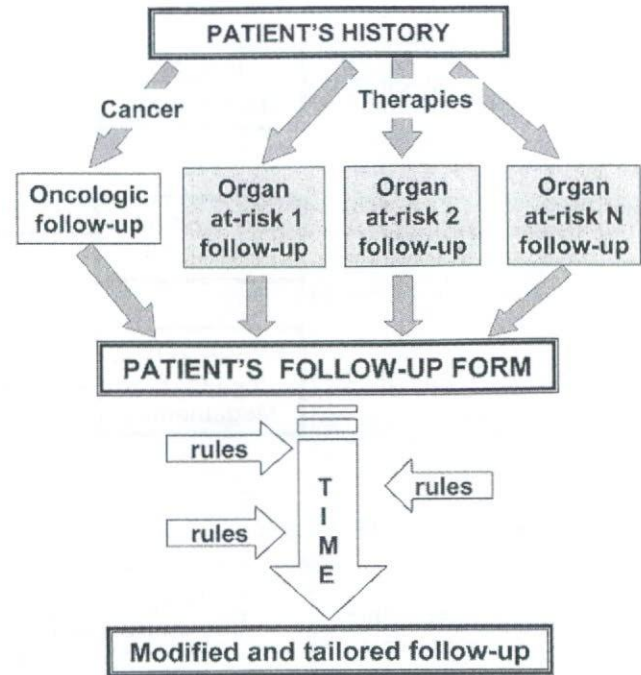


Fig. 8 Long-term follow-up programs by the Person Prevention Oriented Approach (PPOA)⁴⁰⁾

5. その他

第1回ヨーロッパ小児がん晩期合併症シンポジウム(2007年4月19~20日、スウェーデン、ルンドで開催)では、その他にオランダのLATERプロジェクト、デンマーク(コペンハーゲン)のLate effects Clinicを中心とするもの、米国サウスウエスタン大学のACE (After the Cancer Experience) プログラムなどの報告があった。またChildren's Oncology Group (COG)の秋季ミーティング(2007年10月16~20日、米国デンバーで開催)では、COGの長期FUガイドラインに基づいた治療サマリーとFU計画作成をコンピュータで自動的に行うPassport for careなどの報告があり、世界中で種々のプログラムが試行されている。

VI. 長期フォローアップケアモデルの紹介 (Table 2)

COGのホームページ上⁴⁴⁾で、長期フォローアップケアモデルとしてあげられているものを比較してTable 2にまとめて示した。それぞれに長所、短所があり、本邦の環境に合うものを採用していく必要がある。治療終了後5年くらいした後は、必要に応じて治療を担当した病院と長期FU拠点病院の長期FU外来と共同でフォローしていくことが望ましいと考えられるが、若年成人期以降については、今のところ本邦では良いモデルの確立が困難であり今後の大きな課題である。

Table 2 Models of long-term follow-up care⁴⁴⁾

MODEL	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
<p>CANCER CENTER: Primary Oncology Care</p> <p>LTFU occurs as continuation of on-therapy experience with treating oncologist in pediatric oncology clinic</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comfortable for patients and family who have developed relationship with treating oncologist ▪ Continuity of care ▪ Oncologists don't feel they have to "give up" their patients to another provider 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Provider attention may be distracted by acuity of on-therapy patients ▪ Illness (not wellness) focus ▪ Potential lack of provider interest in or knowledge of late effects ▪ Relapse-focused follow-up rather than risk-adapted screening and health promotion focus ▪ Research may be difficult to coordinate
<p>CANCER CENTER: Specialized LTFU Clinic</p> <p>LTFU handled by a designated late effects team in a separate clinic within or outside of the pediatric oncology clinic setting</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Providers with expertise in late effects ▪ Emphasis on improving survivor knowledge of cancer treatment and risk ▪ Comprehensive risk-based screening and follow-up care ▪ Continued connection with cancer center provides "comfort zone" for survivor ▪ Focus on modifiable risk factors ▪ Health education ▪ Opportunity to train healthcare professionals ▪ Access to established network of sub-specialists with commitment to survivor care ▪ Structure for research 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer center may have negative connotations for survivors who want to "move on" ▪ Survivors may not feel comfortable in pediatric setting as they get older ▪ May not be geographically convenient ▪ May discourage survivor use of primary care ▪ Protects patient from having to negotiate their own healthcare in the community ▪ Requires multiple hospital resources ▪ Lack of familiarity and expertise of pediatric team with adult issues that arise as survivor enters adulthood
<p>CANCER CENTER: Shared Care</p> <p>Care provided within a specialized cancer center program (e.g., Neuro-oncology; Leukemia/Lymphoma); LTFU clinician directs LTFU aspects of care</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient benefits from combined expertise of primary treatment team and late effects specialist ▪ Structure promotes opportunities for research and training of healthcare professionals ▪ Continued connection with treatment team and clinic setting provides "comfort zone" for survivor ▪ Allows for continuity of care and ease of communications between oncologist and LTFU clinician ▪ Provides smooth transition 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ May discourage use of primary care provider (PCP) ▪ Requires substantial hospital resources and dedicated clinicians as survivor population grows ▪ Protects patient from having to negotiate their own healthcare
<p>YOUNG ADULT TRANSITION: Formalized Transition Program</p> <p>Follow-up in a specialized clinic staffed by adult oncologist/nurse practitioner or family practice physicians/nurse practitioners with expertise in late effects of therapy; often in a partnership between treating pediatric institution and adult-focused academic setting</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pediatric providers facilitate smooth transition to adult program ▪ Collaborative approach to care ▪ Established relationship with pediatric provider makes transition more comfortable for survivor ▪ Multidisciplinary approach with access to adult-focused specialists as needed ▪ Rich environment for ongoing research with young adults survivors as they age; ability to access ongoing studies at treating institution 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Not designed to provide primary care services ▪ May not always be geographically convenient for survivors as they age and become more independent/transient